

[学術大会講演録]

第 15 回学術大会シンポジウム 4「原薬の国内外におけるサプライチェーンの再構築」より

輸入原薬の品質と安定供給の確保

Securing the Quality and Stable Supply of Imported APIs

藤川 伊知郎 ICHIRO FUJIKAWA

藤川株式会社代表取締役社長

Summary : More than 50% of generic APIs are imported. In order to secure the quality and stable supply of such imported APIs, measures must be taken with an understanding that the manufacturing of these APIs is conducted via the global supply chain, which presents various potential risks. Especially in recent years, reconstruction of the supply chain has become an issue to be addressed.

Key words : generic API, quality and stable supply, global supply chain, risk

要旨 : ジェネリック原薬の 5 割以上は輸入品である。輸入原薬の品質と安定供給の確保のためには、原薬がグローバルサプライチェーンで製造され、様々なリスクが潜んでいることを理解したうえで対策を講じなければならない。特に近年はサプライチェーンの再構築が課題とされている。

キーワード : ジェネリック原薬, 品質と安定供給, グローバルサプライチェーン, リスク

はじめに

近年、医薬品の品質と安定供給に原薬の品質と安定供給が大きく影響していることが広く認知され、また、新型コロナウイルス感染症拡大の影響で医薬品の供給にも支障が出たことから、原薬のサプライチェーンに注目が集まっている。

このため、日本ジェネリック医薬品・バイオシミラー学会第 15 回学術大会にて、[シンポジウム 4 / 原薬の国内外におけるサプライチェーンの再構築]として、ジェネリック医薬品原薬の製造および流通に関わる講演者 4 名で講演を行った。私のパート「輸入原薬の品質と安定供給の確保」の講演録をここに寄稿する。

1. ジェネリック医薬品の原薬調達状況

(1) 原薬の輸入割合

原薬の輸入割合は輸入統計で把握することができないものの、厚生労働省の後発医薬品使用促進ロード

マップ検証検討事業の報告書でその概要を把握することができる。Table 1 の 5) に示されるように、薬価基準に収載されているジェネリック医薬品の、金額で 56.1%、品目数で 46.6%、つまり約 5 割は輸入した原薬をそのまま使って製造されている。逆に、2) の MF (マスターファイル) または承認書記載のすべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目が、いわば純国産ということになるが、金額で 39.2%、品目数で 34.6%にとどまる。つまり、全体の 6 割程度は、原薬を作る工程のどこかに海外が組み込まれていると言える。

(2) 輸入原薬調達先の地域分布

ジェネリック医薬品の輸入原薬の製造国についても、厚生労働省の後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業の報告書でその概要を把握することができる。Fig. 1 のとおり、製造国は多岐に渡るものの、中国・インド・韓国・欧州への依存度が高い。なお、韓国・欧州の原薬も、その原料は中国やインドから調達されているケースが多いため、実際はサプライチェーンの中国・インドへの依存度はさらに高い。

* 〒 103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-3-13
TEL : 03-3241-4162 FAX : 03-3246-2195
E-mail : ichiro.fujikawa@fujikawa-1910.co.jp

Table 1 原薬の輸入割合（薬価基準に収載されている後発医薬品の原薬調達状況；平成30年度）

	金額（出荷ベース）		品目数	
	（百万円）	構成割合		構成割合
1) 診療報酬上の後発医薬品製造販売承認取得品目	796,025	100.0%	9,417	100.0%
2) MF または承認書記載のすべての工程を国内で製造する原薬を使用する品目	312,341	39.2%	3,258	34.6%
3) 中間体を輸入し、国内で一部の反応工程を経る原薬を使用する品目	42,706	5.4%	685	7.3%
4) 粗製品または最終品を輸入し、日本国内で精製または加工した原薬を使用する品目	51,701	6.5%	875	9.3%
5) 輸入した原薬をそのまま使用する品目	446,603	56.1%	4,386	46.6%

【出典】令和2年3月 後発医薬品使用促進ロードマップ検証検討事業報告書（厚生労働省）の図表1-15を引用

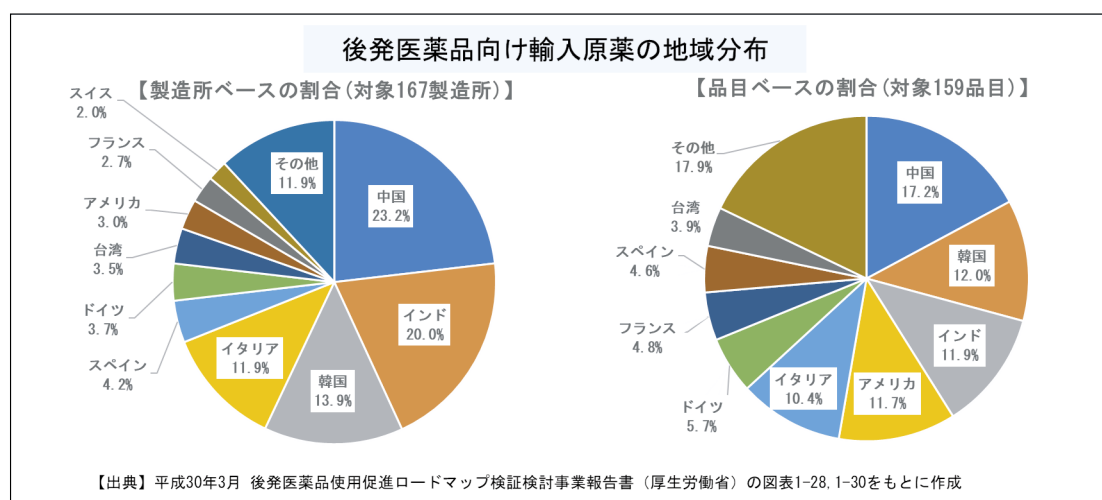


Fig. 1 輸入原薬調達先の地域分布

2. 原薬輸入の実態

(1) 輸入商社の業務

原薬は商社によって輸入されることが多い。輸入商社は、輸入業務だけでなく薬事サービスも提供している。輸入商社の業務には以下のようなものがある。

- ①輸入業務～製造業（包装・表示・保管区分）としてGMPを運用
 - ・原薬の品質試験（承認規格）による品質保証
 - ・表示（ラベルの貼付）および出荷までの保管
- ②マスターファイル（原薬等登録原簿）国内管理人業務
 - ・原薬メーカーから選任され、マスターファイルの登録や審査対応を行う
 - ・原薬メーカーからの連絡を受け変更手続等を行う
- ③外国製造業者認定代行業務
- ④GMP適合性調査のサポート業務

⑤その他、外国製造業者の窓口としての連絡・交渉業務

⑥輸入通関など貿易実務（輸入代行含む）

原薬輸入に関わる商社の業務は、原薬が入庫したら外観検査とサンプルの品質試験を行い、合格であればラベルを貼って出荷するというものである。

薬事サービスは、原薬メーカーからの依頼で行うものだが、実質的に、製造販売業者が承認を取得・維持するためのサポート業務である。当然、原薬メーカーとの連絡・交渉業務も行っており、製造品目の多いジェネリックメーカーは原薬や原料の管理に商社を活用するメリットが大きい。

(2) 一般社団法人日本薬業貿易協会の活動

輸入商社の団体として日本薬業貿易協会、通称「日薬貿」という業界団体があり、輸入原薬に関わる様々な活動を行っている。東京と大阪の2か所に試験設備があり、外部試験施設として主に会員が輸

入する原薬の品質試験を行っている。これは会員以外も利用可である。

また、海外原薬メーカーの窓口として輸入原薬の安定供給確保のために、日本の法制度を海外に周知させる活動や、国内外関係団体との連携等の活動を行っている。昨年度は、医療用医薬品の安定確保策に関する関係者会議やロードマップ検証検討事業にも参加させていただいた。

(3) 輸入原薬の輸送

化学合成で作られる原薬は、白色の結晶性粉末が一般的である。輸送時は、原薬の特性、例えば光に弱い、吸湿性がある、温度変化に弱い、固まりやす

い、空気に触れていると劣化しやすい等によって最適な包装で運ばれる (Photo. 1)。1回あたりの輸入量は数g~数十トンだが、大半は数十kg~数百kgである (原薬 10kg で 10mg 錠が百万錠作れる計算)。数十トン単位であれば船で運ばれるが、それ以外は航空輸送が一般的である。

輸送中のトラブルを防ぐため、いくつかの工夫がなされている (Photo. 2)。まず、輸送の途中で蓋を開けられて中身をすり替えられたり異物を入れられたりしないように、外装には必ず封緘 (インシュロック) がつけられる。封緘を切らないと開封できないし一度切ったら戻せないため、日本に着いたときに封緘がついていれば途中で開けられていない証

原薬の流通時の荷姿 (外装例)

ポリドラム



ファイバードラム



プラスチックコンテナ



缶



カートンボックス



ボトル



原薬の流通時の荷姿 (内装例)

二重袋外側



二重袋内側



アルミパウチ

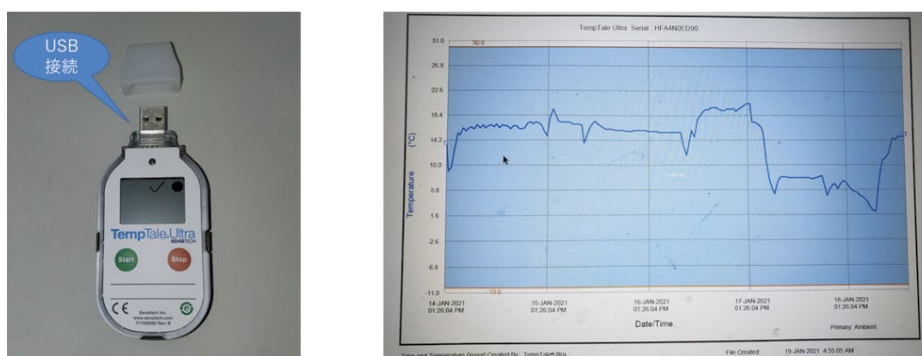


Photo. 1 原薬の流通時の荷姿

梱包の工夫～封緘（インシュロック）



輸送中の温度管理～データロガー



梱包の工夫～シュリンク



輸送中のトラブル（例）



Photo. 2 輸送時の工夫

明になる。容器には輸送途中で高温にさらされたりしていないか確認するために、温度を記録するデータロガーを同梱する。工場を出る時に緑のスタートボタンを押し、輸入商社の倉庫に着いたら赤のストップボタンを押し、データロガーをパソコンに挿すと温度の推移がグラフで読み出され、例えば室温をキープされたかどうかすぐに分かる。さらに、容器は必ずパレットに載せ、荷崩れと汚れ防止のためにシュリンクしてから、飛行機ならULD（Unit Load Devices）に、船であればコンテナに積まれて運ばれる。それでもまれに、輸送中のトラブルとして外装ダメージや温度の逸脱、インシュロックがな

くなる、といったことが起こる。

3. 輸入原薬の品質と安定供給の確保

（1）輸入原薬の品質確保

輸入原薬の品質や安全性は何重にも担保されている。

輸入商社が海外の原薬を探す際に、サンプルを入手して品質を確認するだけではなく、原薬メーカーを必ず訪問する。多くの部署のメンバーと接触し、経営方針、GMP体制、設備、製造能力、中間体や出発物質の調達先、将来的な価格競争力、経営の安定性、カントリーリスク等様々な点を確認して、取

引が可能か評価する。昨今特に重要なのは、クオリティカルチャーという、品質の良いものを作ろうという意識が根付いているかどうかである。

輸入商社が提案した原薬が製造販売業者に採用された場合、PMDA（医薬品医療機器総合機構）の承認審査と適合性調査を受ける。承認審査では、不純物の少ない原薬を安定して製造できる頑健な製造方法かどうか、データも活用しながら審査される。また、製造管理・品質管理の状況が製造現場と書類のチェックにより確認される。これらにより、製造方法と品質と製造管理・品質管理が世界基準+ α の日本基準に適合していることが確認される。もちろん、製造販売業者自身も原薬メーカーを監査する。

従って、世界中のどこで製造されていても、品質と安全性は日本国内で製造された原薬と同じレベルだと言える。現在は原産国が積極的に開示されていて使用者側にも参考にされていると思うが、輸入商社の感覚では、品質に関しては、どの国で作っているかは問題ではなく、誰がどのように作っているかの方が重要である。

(2) 輸入原薬のサプライチェーン

輸入原薬の安定供給確保を考えるためには、Fig. 2のようなサプライチェーンを理解する必要がある。

一般的に、原薬メーカーは中間体メーカーから中

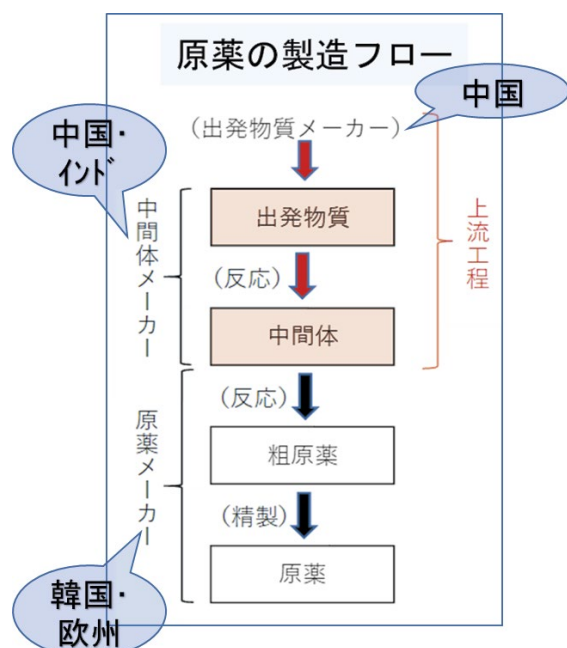


Fig. 2 原薬のサプライチェーン

間体を購入、中間体メーカーは出発物質メーカーから出発物質を購入する、というサプライチェーンになっている（もちろん、出発物質や中間体から一貫製造する原薬メーカーもあるが、分業化されており外部購入の方が多い）。しかも、原薬のサプライチェーンは国際分業（専門化）が進み、多国間にわたるサプライチェーンとなっている。

高品質な原薬を製造するために、原薬メーカーは高品質な中間体・出発物質を外部の専門メーカーから調達することになった。一般的に、上流に行くほど基礎的な化学品、汎用品となるし、装置産業となり大量生産可能なメーカーに集約される傾向にある。

出発物質メーカーは中国に多く、中間体メーカーは中国、インドに多く存在する。韓国産、ヨーロッパ産の原薬でも、その原料は中国やインドから輸入されていることが多く、インド産でもさらに遡ると出所は中国、というのはよくあるケースとなっている。サプライチェーンがいくつかの国にまたがっているため、中国やインドから原料を入手できないので原薬を製造できない、といったことが起こるわけである。

(3) カントリーリスク

輸入原薬の大きなリスクはカントリーリスクである。中国で実際に発生したケースを以下に挙げる。オリンピックの間に工場も物流も止められるケースは一時的なので大問題にはならない。国同士の関係が悪化する、環境規制の強化で工場を操業停止あるいは強制移転というような、予見できずしかも民間ではどうにも対処できないケースが一番困る例である。

〈中国で発生したケース〉

- ・国家的イベント（オリンピック、万博、サミット等）時に強制的に工場の操業を停止させられる、あるいは物流の制限により原料や原薬を物理的に移動できなくされる。
- ・国家間の緊張が高まったり経済制裁が発動されたりすると、通関を遅らせられる等、輸出入業務に影響が出る。
- ・環境規制等が準備期間もなく急に変更され、すぐに対応できず、許可が下りるまで操業停止となる（対応できなければ廃業）。
- ・環境保護のため、工場もしくは工業団地の排水を行政がモニタリングし、汚染度が基準を上回ると排水バルブが当局によって閉じられ、即座に操業

停止となる。

- ・環境保護のため、工場を市の中心部から郊外へ強制移転させられる。
- ・集合住宅や高速道路・鉄道といったインフラ建設のために工場が強制移転させられる。

(4) 輸送に関するリスク

輸入原薬は Fig. 3 のように輸送経路も長く、関係当事者も多い。海外現地の物流業者、空港職員や税関職員、航空会社職員、乗り継ぎ空港の職員といった多くの人の手を経ており、どれが欠けてもスムーズに流通できないため、例えば新型コロナウイルス感染症によるロックダウンでも実際に輸入が止まった。

4. サプライチェーンの再構築

(1) 特定の国にサプライチェーンの依存度が高まった背景

医薬品は、高度に品質管理された特別なものと思われるかもしれないが、サプライチェーンを考える時には、単純に「大量生産する工業製品」という見方も必要である。

原薬は誰でも、あるいはどこでも作れるというも

のではない。有機合成・薬学・QA/QC の人材が必要である。一方で、化学工場には排水・排気・異臭・騒音といった環境問題と、危険な物質を扱う労働問題があり、どうしても日本以外の、規制の緩い国に移行していく傾向がある。また、原薬の化学合成は、いわば出発物質・中間体と他の化学物質というパーツをくっつけて作るようなものである。例えば降圧剤や高脂血症薬で、名前も薬効も似ているものは、中間体が共通ということが多い。多くの原薬に使われる中間体であれば大量に消費されるため、大規模な設備投資をして安価に大量生産するメーカーがシェアを取って寡占化するということになる。全般的には、製造販売業者が品質・安定供給・価格で原薬を選ぶうちに海外からも調達するようになり、原薬メーカーもいかに品質・安定供給・価格という要求を満たすことができるかと工夫してきた結果、今のサプライチェーンが出来上がっていると言える。

(2) サプライチェーンの再構築

医薬品は国の安全保障の対象であり、安定供給確保のためのサプライチェーン再構築は国家レベルで考えるべきことと言える。

リスク管理の一環として、まずは輸入統計を整備しサプライチェーンの全体像を把握することが必要だと考えられる。また、コロナ禍のような緊急時は、流通確保のための国際連携が必要であり、サプライチェーンの変更を素早く行える体制も必要である。

サプライチェーンの多元化も必要ではあるが時間はかかるし、より良質で安価な原料を選択した結果が現在のサプライチェーンになっているので、簡単に変更できるものではない。理想は、原薬産業に力を入れているインドか、地理的にも近い ASEAN 域内でサプライチェーンが少しでも多元化されたなら、地域の発展にもなり良いと考える。

また、規制の緩い国、労働力の安い国に調達先を移していくということではなく、サステナブルな医薬品供給の仕組みを目指す、という考え方も今後は重要になる。

おわりに

本講演は 2021 年 6 月 20 日に行われたが、同じタイミングで「経済財政運営と改革の基本方針（骨太の方針）2021」が閣議決定され、経済安全保障の確

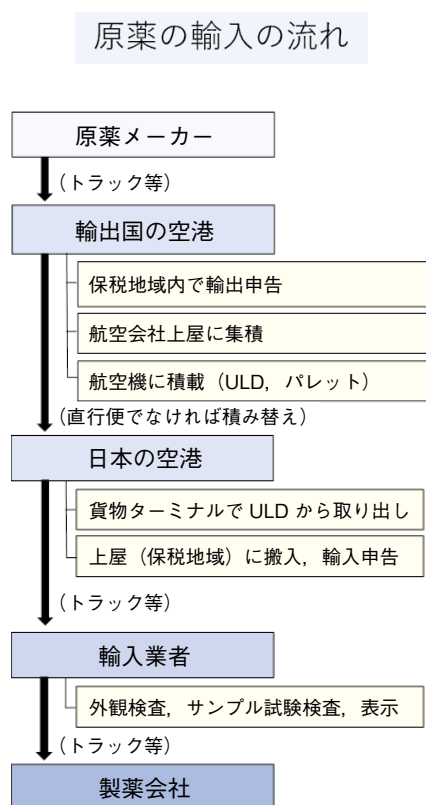


Fig. 3 原薬の輸送

保等が盛り込まれた。その後、「医薬品産業ビジョン 2021」においても、後発医薬品企業の安定供給に関する責任強化と、安全保障的観点からのサプライチェーン強靱化が謳われている。さらに 10 月に発足した新政権では、経済安全保障担当大臣が新設された。

医薬品の安定供給に関しては、日本だけでなく世界中の国が安全保障と位置付け、新型コロナウイルス感染症で特定の国に依存するサプライチェーンの脆さが露呈したことから、その再構築の方針を打ち出している。国産化や、サプライチェーンからの「中国外し」の動きである。一方で、当の中国は

というと、政府の後押しにより技術革新および設備投資によるコスト低減を進め、医薬品のサプライチェーンにより深く食い込もうとしている。従って、中国抜きにサプライチェーンが成り立たない状況は当面変わらないと思われる。

医薬品のサプライチェーン再構築にあたっては、単純に「中国外し」ということではなく、様々な視点からの検討が必要である。

利益相反（COI）の開示

本稿作成に関し、開示すべき利益相反関係はない。